

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

SARCLISA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg isatuksimab (isatuximab).

Hvert hetteglass inneholder 100 mg isatuksimab i 5 ml konsentrat (100 mg/5 ml).

Hvert hetteglass inneholder 500 mg isatuksimab i 25 ml konsentrat (500 mg/25 ml).

Isatuksimab er et immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i en mammalsk cellelinje (ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO)).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Fargeløs til svakt gul oppløsning, hovedsakelig fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

SARCLISA er indisert:

- i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling.
- i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne pasienter med myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

SARCLISA skal administreres av helsepersonell i et miljø med tilgjengelig gjenopplivingsutstyr.

Premedisinering

For å redusere risikoen for og alvorlighetsgraden av infusjonsreaksjoner, bør premedisinering med følgende legemidler gis før infusjon av SARCLISA:

- deksametason 40 mg oralt eller intravenøst (eller 20 mg oralt eller intravenøst for pasienter ≥ 75 år): når administrert i kombinasjon med isatuksimab og pomalidomid, deksametason 20 mg (intravenøst på dager med isatuksimab og/eller karfilzomibinfusjoner, og oralt på de andre dagene): når administrert i kombinasjon med isatuksimab og karfilzomib.
- paracetamol 650 mg til 1000 mg oralt (eller tilsvarende).
- difenhydramin 25 mg til 50 mg intravenøst eller oralt (eller tilsvarende [f.eks. cetirizin, prometazin, deksklorfeniramin]). Intravenøs administrasjonsvei foretrekkes ved minst de 4 første infusjonene.

Deksametason-dosen (oral eller intravenøs) som er anbefalt over, tilsvarer den totale dosen som skal administreres kun én gang før infusjonen som del av premedisineringen og grunnbehandlingen før administrering av isatuksimab og pomalidomid og før administrering av isatuksimab og karfilzomid.

Legemidlene som er anbefalt til premedisinering bør gis 15-60 minutter før oppstart av SARCLISA-infusjonen. Behov for videre premedisinering kan revurderes hos pasienter som ikke får infusjonsreaksjoner ved de 4 første administreringene av SARCLISA.

Håndtering av nøytropeni

Bruk av kolonistimulerende faktorer (f.eks. G-CSF) bør vurderes for å redusere risikoen for nøytropeni. Ved grad 4 nøytropeni bør administrering av SARCLISA utsettes til nøytrofiltallet stiger til minst $1,0 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4).

Forebygging av infeksjon

Antibakteriell og antiviral profylakse (som herpes zoster-profylakse) kan vurderes under behandlingen (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalte dosen av SARCLISA er 10 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (Isa-Pd) eller i kombinasjon med karfilzomid og deksametason (Isa-Kd) i henhold til tabell 1:

Tabell 1: Tidsplan for dosering av SARCLISA i kombinasjon med pomalidomid og deksametason eller i kombinasjon med karfilzomid og deksametason

Sykluser	Tidsplan
Syklus 1	Dag 1, 8, 15 og 22 (ukentlig)
Syklus 2 og utover	Dag 1, 15 (annenhver uke)

Hver behandlingssyklus består av en periode på 28 dager. Behandlingen gjentas frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

For andre legemidler som administreres sammen med SARCLISA, se pkt. 5.1 og de respektive gjeldende preparatomtaler.

Tidsplanen for dosering skal følges nøye. Dersom en planlagt dose av SARCLISA ikke blir gitt, skal dosen administreres så snart som mulig. Tidsplanen for dosering skal justeres tilsvarende slik at behandlingsintervallene opprettholdes.

Dosejusteringer

Ingen dosereduksjon av SARCLISA er anbefalt.

Administreringen bør justeres dersom pasienter opplever infusjonsreaksjoner (se “Administrasjonsmåte” nedenfor).

For andre legemidler som administreres sammen med SARCLISA, bør de respektive gjeldende preparatomtaler følges.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er ingen dosejustering anbefalt hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse og kliniske data, er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert endestadie nyresvikt (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Data for pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon er begrensede (se pkt. 5.2), men det er ingenting som tyder på at dosejustering er nødvendig hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av SARCLISA hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

SARCLISA er til intravenøs bruk. For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Infusjonshastigheter

Etter fortykning skal SARCLISA-infusjonen administreres intravenøst med infusjonshastigheten som er vist i tabell 2 nedenfor (se pkt. 5.1). Gradvis økning av infusjonshastigheten skal kun overveies ved fravær av infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8).

Tabell 2: Infusjonshastigheter ved administrering av SARCLISA

	Fortynningsvolum	Starthastighet	Fravær av infusjonsreaksjoner	Gradvis økning av hastighet	Maksimal hastighet
Første infusjon	250 ml	25 ml/time	I 60 minutter	25 ml/time hvert 30. minutt	150 ml/time
Andre infusjon	250 ml	50 ml/time	I 30 minutter	50 ml/time i 30 minutter, deretter økning med 100 ml/time	200 ml/time
Påfølgende infusjoner	250 ml	200 ml/time	—	—	200 ml/time

Administreringen bør justeres dersom pasienter opplever infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4).

- Hos pasienter som behøver intervensjon (grad 2, moderate infusjonsreaksjoner) bør midlertidig stans av infusjonen og administrering av flere symptomdempende legemidler vurderes. Etter forbedring av symptomer til grad ≤ 1 (mild), kan infusjonen av SARCLISA gjenopptas med halvparten av starthastigheten under nøye overvåkning og med støttebehandling ved behov. Dersom symptomene ikke har kommet tilbake etter 30 minutter, kan infusjonshastigheten økes til starthastigheten, og deretter økes gradvis som vist i tabell 2.
- Dersom symptomene ikke forsvinner raskt eller ikke forbedres til grad ≤ 1 etter avbrudd av SARCLISA-infusjonen, vedvarer eller forverres til tross for egnede legemidler, eller krever sykehusinnleggelse eller er livstruende, skal behandlingen med SARCLISA seponeres permanent og ytterligere støttebehandling gis ved behov.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsreaksjoner

Infusjonsreaksjoner, hovedsakelig milde eller moderate, er sett hos 38,2 % av pasientene som ble behandlet med SARCLISA i ICARIA-MM, og hos 45,8 % av pasienter behandlet med Isa-Kd i IKEMA, (se pkt. 4.8). I ICARIA-MM oppstod alle infusjonsreaksjoner i løpet av den første SARCLISA-infusjonen, og ble bedre samme dag i 98 % av infusjonene. De vanligste symptomene på en infusjonsreaksjon inkluderte dyspné, hoste, frysninger og kvalme. De vanligste alvorlige tegn og symptomer inkluderte hypertensjon, dyspné og bronkospasme. I IKEMA oppstod infusjonsreaksjonene på infusjonsdagen i 99,2 % av tilfellene. Hos pasienter behandlet med Isa-Kd og som opplevde en infusjonsreaksjon, var det 94,4 % som fikk det i løpet av den første behandlingssyklusen. Alle infusjonsreaksjoner opphørte. De vanligste symptomene på en infusjonsreaksjon inkluderte hoste, dyspné, nesetetthet, oppkast og kvalme. De vanligste alvorlige tegn og symptomer inkluderte hypertensjon og dyspné (se pkt. 4.8). Alvorlige infusjonsreaksjoner, inkludert alvorlige anafylaktiske reaksjoner, har imidlertid også blitt observert etter administrering av SARCLISA.

For å redusere risikoen for og alvorlighetsgraden av infusjonsreaksjoner, bør pasienter premediseres med paracetamol og difenhydramin eller tilsvarende før infusjon av SARCLISA. Deksametason skal brukes både som premedisinering og antimyelombehandling (se pkt. 4.2). Vitale tegn bør kontrolleres hyppig under hele infusjonen av SARCLISA. Avbryt infusjonen av SARCLISA og iverksett hensiktsmessige medisinske og støttende tiltak hvis nødvendig (se pkt. 4.2). Dersom symptomene ikke bedres til grad ≤ 1 etter avbrutt infusjon av SARCLISA, vedvarer eller forverres til tross for egnede legemidler, krever sykehusinnleggelse eller er livstruende, skal SARCLISA seponeres permanent og egnet behandling iverksettes.

Nøytropeni

Hos pasienter behandlet med Isa-Pd, oppstod nøytropeni som laboratorieavvik hos 96,1 % av pasientene og som en bivirkning ⁽¹⁾ hos 46,7 % av pasientene, med grad 3-4 nøytropeni rapportert som laboratorieavvik hos 84,9 % av pasientene og som en bivirkning hos 45,4 % av pasientene. Nøytropene komplikasjoner ble observert hos 30,3 % av pasientene, inkludert 11,8 % febrile nøytropenier og 25,0 % nøytropene infeksjoner. Hos pasienter behandlet med Isa-Kd, oppstod nøytropeni som laboratorieavvik hos 54,8 % av pasientene og som en bivirkning ⁽¹⁾ hos 4,5 % av pasientene, med grad 3-4 nøytropeni rapportert som laboratorieavvik hos 19,2 % av pasientene (med 17,5 % grad 3 og 1,7 % grad 4) og som bivirkning hos 4,0 % av pasientene. Nøytropene komplikasjoner ble observert hos 2,8 % av pasientene, inkludert 1,1 % febrile nøytropenier og 1,7 % nøytropene infeksjoner (se pkt. 4.8).

Fullstendig blodcelletelling bør utføres regelmessig under behandling. Pasienter med nøytropeni bør overvåkes for tegn på infeksjon. Dosereduksjon av SARCLISA er ikke anbefalt. Doseutsettelse av SARCLISA og bruk av kolonistimulerende faktorer (f.eks. G-CSF) bør vurderes for å redusere risikoen for nøytropeni (se pkt. 4.2).

- (1) Hematologiske laboratorieverdier ble kun notert som bivirkninger dersom de førte til behandlingsavbrudd og/eller dosejustering og/eller oppfylte et alvorlighetskriterium.

Infeksjon

En høyere forekomst av infeksjoner, inkludert infeksjoner av grad ≥ 3 , oppstod med SARCLISA, hovedsakelig pneumoni, øvre luftveisinfeksjoner og bronkitt (se pkt. 4.8). Pasienter som får SARCLISA skal overvåkes nøye for tegn på infeksjon, og hensiktsmessig standardbehandling skal iverksettes.

Antibakteriell og antiviral profylakse (som herpes zoster-profylakse) kan vurderes under behandling (se pkt. 4.2 og 4.8).

Andre primære maligniteter

I ICARIA-MM ble det rapportert om andre primære maligniteter (second primary malignancies (SPM)) ved en median oppfølgingstid på 52,44 måneder hos 10 pasienter (6,6 %) som ble behandlet med Isa-Pd, og hos 3 pasienter (2 %) som ble behandlet med Pd. SPM var hudkreft hos 6 pasienter som ble behandlet med Isa-Pd og hos 3 pasienter som ble behandlet med Pd, solide svulster annet enn hudkreft hos 3 pasienter som ble behandlet med Isa-Pd (én pasient hadde også hudkreft) og hematologisk malignitet (myelodysplastisk syndrom) hos 1 pasient som ble behandlet med Isa-Pd (se pkt. 4.8). Pasientene fortsatte behandlingen etter reseksjon av ny malignitet, unntatt to pasienter som ble behandlet med Isa-Pd. Én pasient utviklet metastatisk melanom og den andre utviklet myelodysplastisk syndrom. Den totale fordelingen med Isa-Pd forblir gunstig (se pkt. 5.1). I den pågående IKEMA-studien, ved en median oppfølgingstid på 20,73 måneder, ble SPM rapportert hos 13 pasienter (7,3 %) behandlet med Isa-Kd og hos 6 pasienter (4,9 %) behandlet med Kd. SPM var hudkreft hos 9 pasienter (5,1 %) behandlet med Isa-Kd og 3 pasienter (2,5 %) behandlet med Kd, og det var solide svulster, annet enn hudkreft, hos 5 pasienter (2,8 %) behandlet med Isa-Kd og 4 pasienter (3,3 %) behandlet med Kd. Én pasient (0,6 %) i Isa-Kd-gruppen og én pasient (0,8 %) i Kd-gruppen hadde både hudkreft og solide svulster som ikke var hudkreft (se pkt. 4.8). Pasienter med hudkreft fortsatte behandlingen etter reseksjon av hudkreften. Solide svulster, annet enn hudkreft, ble diagnostisert innen 3 måneder etter behandlingsstart hos 3 pasienter (1,7 %) behandlet med Isa-Kd og hos 2 pasienter (1,6 %) behandlet med Kd. Den totale forekomsten av andre primære maligniteter hos alle SARCLISA-eksponerte pasienter er 4,1 %. Leger skal vurdere pasientene nøye før og under behandling i henhold til IMWG-retningslinjer med hensyn til utvikling av SPM, og iverksette nødvendig behandling.

Tumorlysesyndrom

Tilfeller av tumorlysesyndrom (TLS) er rapportert hos pasienter som har fått isatuksimab. Pasienter skal overvåkes nøye og hensiktsmessige forholdsregler tas.

Interferens med serologisk testing (indirekte antiglobulintest)

Isatuksimab binder seg til CD38 på røde blodceller og kan føre til en falsk positiv indirekte antiglobulintest (indirekte Coombstest). Denne interferensen med indirekte Coombstest kan vedvare i minst 6 måneder etter siste infusjon med SARCLISA. For å unngå potensielle problemer med transfusjon av røde blodceller skal det utføres blodtype- og screeningtester hos pasienter som behandles med SARCLISA før den første infusjonen. Fenotyping i henhold til lokal praksis kan vurderes før oppstart av behandling med SARCLISA. Dersom behandling med SARCLISA alt har startet, bør blodbanken informeres. Pasienter bør overvåkes for den teoretiske risikoen for hemolyse. Ved behov for en akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/Rh-kompatible røde blodceller i henhold til lokal blodbankpraksis (se pkt. 4.5).

Interferens med bestemmelse av komplett respons

Isatuksimab er et IgG-kappa monoklonalt antistoff som kan påvises ved både serumprotein-elektroforese (SPE) og immunfikseringsanalyse (IFE) som brukes ved klinisk overvåkning av endogent M-protein (se pkt. 4.5). Denne interferensen kan påvirke nøyaktigheten til bestemmelsen av komplett respons hos enkelte pasienter med IgG-kappa myelomprotein. 22 pasienter i Isa-Pd-armen som oppfylte kriteriene for svært god delvis respons (Very Good Partial Response (VGPR)) med kun rest av positiv immunfiksering, ble testet for interferens. Serumprøver fra disse pasientene ble testet med massespektrometri for å skille isatuksimab-signalet fra myelom M-protein-signalet. I Isa-Kd-armen, av de 27 pasientene som ble identifisert med potensiell interferens og testet ved massespektrometri på sensitivitetsnivået til immunfikseringstesten (25 mg/dl), viste 15 pasienter med ikke-komplett respons (ikke-CR) iht. uavhengig responskomité (IRC), ingen påviselig gjenværende myelom M-protein. Blant disse 15 pasientene hadde 11 pasienter plasmaceller < 5 % i benmarg. Dette indikerer at 11 ekstra pasienter av de 179 Isa-Kd-pasientene (6,1 %) kunne ha CR som beste respons, noe som fører til en potensiell CR-rate på 45,8 % (se pkt. 4.5).

Eldre

Det er begrensede data hos eldre ≥ 85 år (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Isatuksimab har ingen innvirkning på farmakokinetikken til pomalidomid eller karfilzomib, eller vice versa.

Interferens med serologisk testing

Fordi CD38-proteinet er uttrykt på overflaten til røde blodceller, kan isatuksimab, et anti-CD38-antistoff, interferere med serologiske tester utført ved blodbank, med potensielt falskt positive reaksjoner i indirekte antiglobulintester (indirekte Coombstester), antistoff-deteksjonstester (screeningstester), antistoff identifikasjonspaneler og antihumanglobulin (AHG) krysstester hos pasienter behandlet med isatuksimab (se pkt. 4.4). Metoder for å redusere interferens inkluderer ditiotreitol (DTT)-behandling av reagensen med røde blodceller for å splitte bindingen av isatuksimab, eller andre lokalt validerte metoder. Ettersom blodtypesystemet Kell også er sensitivt for DTT-behandling, bør Kell-negative produkter bli gitt etter utelukkelse eller identifisering av allo-antistoffer ved å bruke DTT-behandlede røde blodceller.

Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester

Isatuksimab kan påvises ved serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikseringsanalyse (IFE) som brukes ved sykdomsovervåking av monoklonale immunoglobuliner (M-protein), og kan interferere med nøyaktig responsklassifisering basert på IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group (IMWG)) (se pkt. 4.4). Hos pasienter med vedvarende svært god partiell respons, hvor isatuksimabinterferens mistenkes, bør det vurderes å bruke en validert isatuksimab-spesifikk IFE-analyse for å skille isatuksimab fra gjenværende endogent M-protein i pasientens serum, slik at en komplett respons lettere kan fastslås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/prevensjon

Kvinner som kan bli gravide som behandles med isatuksimab, må bruke sikker prevensjon under og i 5 måneder etter behandling.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av isatuksimab hos gravide kvinner.

Reproduksjonstoksicitetsstudier hos dyr har ikke blitt utført for isatuksimab. Det er kjent at immunoglobulin G1 monoklonale antistoffer krysser placenta etter første trimester av svangerskapet. Bruk av isatuksimab hos gravide kvinner er ikke anbefalt.

Amming

Det er ikke kjent om isatuksimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk i de første dagene etter fødselen, og avtar til lave konsentrasjoner kort tid etterpå. Derfor kan en risiko for barn som ammes ikke utelukkes i denne korte perioden like etter fødselen. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med isatuksimab skal avsluttes/avstås fra i denne spesifikke perioden. Deretter kan isatuksimab brukes under amming dersom det er klinisk nødvendig.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker eller dyr som fastslår potensielle effekter av isatuksimab på fertiliteten hos menn og kvinner (se pkt. 5.3).

For andre legemidler som administreres sammen med isatuksimab, henvises det til de respektive gjeldende preparatomtaler.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

SARCLISA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I ICARIA-MM er de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) nøytropeni (46,7 %), infusjonsreaksjoner (38,2 %), pneumoni (30,9 %), øvre luftveisinfeksjon (28,3 %), diaré (25,7 %) og bronkitt (23,7 %). Alvorlige bivirkninger forekom hos 61,8 % av pasientene som fikk Isa-Pd. De hyppigste alvorlige bivirkningene er pneumoni (25,7 %) og febril nøytropeni (6,6 %). Permanent seponering av behandling grunnet bivirkninger ble rapportert hos 7,2 % av pasientene behandlet med Isa-Pd. Bivirkninger med dødelig utfall under behandlingen ble rapportert hos 7,9 % av pasientene som ble behandlet med Isa-Pd (de som oppstod hos mer enn 1 % av pasientene, var pneumoni som oppstod hos 1,3 % av pasientene og andre infeksjoner som oppstod hos 2,0 % av pasientene).

I IKEMA er de hyppigste bivirkningene ($\geq 20\%$) infusjonsreaksjoner (45,8 %), hypertensjon (36,7 %), diaré (36,2 %), øvre luftveisinfeksjon (36,2 %), pneumoni (28,8 %), fatigue (28,2 %), dyspné (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkitt (22,6 %) og ryggmerter (22,0 %). Alvorlige bivirkninger forekom hos 59,3 % av pasientene som fikk Isa-Kd. Den hyppigste alvorlige bivirkningen er pneumoni (21,5 %). Permanent seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger ble rapportert hos 8,5 % av pasientene behandlet med Isa-Kd. Bivirkninger med dødelig utfall under behandlingen ble rapportert hos 3,4 % av pasientene som ble behandlet med Isa-Kd (de som oppstod hos mer enn 1 % av pasientene var pneumoni og hjertesvikt som begge forekom hos 1,1 % av pasientene).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er beskrevet ved hjelp av NCI Common Toxicity Criteria, COSTART og MedDRA-termer. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene ble rapportert fra de 152 pasientene som fikk Isa-Pd, med en median eksponeringsvarighet på 41 uker i ICARIA-MM-studien (se pkt. 5.1).

Tabell 3^a: Bivirkninger rapportert hos pasienter med myelomatose behandlet med isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (ICARIA-MM)^b

Organklasser Foretrukket term	Bivirkning	Frekvens	Forekomst (%) (N = 152)	
			Enhver grad	Grad ≥ 3
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni ^{c d}	Svært vanlige	47 (30,9)	40 (26,3)
	Øvre luftveisinfeksjon*	Svært vanlige	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronkitt*	Svært vanlige	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Vanlige	7 (4,6)	1 (0,7)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) ^e	Hudkreft	Vanlige	6 (3,9)	4 (2,6)
	Solide svulster (annet enn hudkreft)	Vanlige	3 (2,0)	2 (1,3)
	Hematologisk malignitet	Mindre vanlige	1 (0,7)	1 (0,7)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^f	Svært vanlige	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febril nøytropeni	Svært vanlige	18 (11,8)	18 (11,8)
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon ^g	Mindre vanlige	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt*	Vanlige	15 (9,9)	2 (1,3)
Hjertesykdommer	Atrieflimmer	Vanlige	7 (4,6)	3 (2,0)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné*	Svært vanlige	23 (15,1)	6 (3,9)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré*	Svært vanlige	39 (25,7)	3 (2,0)
	Kvalme*	Svært vanlige	23 (15,1)	0
	Oppkast*	Svært vanlige	18 (11,8)	2 (1,3)
Undersøkelser	Vekttap*	Vanlige	10 (6,6)	0
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsreaksjon ^d	Svært vanlige	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Kun behandlingsutløste bivirkninger er listet opp i tabell 3. Hematologiske laboratorieverdier er listet opp i tabell 5.

^b Cut-off dato var 11. oktober 2018. Median oppfølgingstid = 11,60 måneder.

^c Betegnelsen pneumoni er en gruppering av følgende termer: atypisk pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, pneumoni, haemophilus-pneumoni, influensa-pneumoni, pneumokokk-pneumoni, streptokokk-pneumoni, viral pneumoni, bakteriell pneumoni, haemophilus-infeksjon, lungeinfeksjon, fungal pneumoni og pneumocystis jirovecii-pneumoni.

^d Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».

^e Cut-off dato var 14. mars 2022. Median oppfølgingstid = 52,44 måneder. Basert på andre primære maligniteter rapportert i løpet av behandlingstiden under studien og tiden etter behandling.

^f Hematologiske laboratorieverdier ble registrert som behandlingsutløste bivirkninger kun hvis de førte til seponering av behandling og/eller dosejusteringer eller oppfylte et alvorlighetskriterium.

^g Basert på kliniske studier på myelomatose

* Ingen grad 4

Bivirkningene ble rapportert fra de 177 pasientene som fikk Isa-Kd, med en median eksponeringsvarighet på 80,0 uker i IKEMA-studien (se pkt. 5.1).

Tabell 4^a: Bivirkninger rapportert hos pasienter med myelomatose behandlet med isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IKEMA)

Organklasser Foretrukket term	Bivirkning	Frekvens	Forekomst (%) (N = 177)	
			Enhver grad	Grad ≥ 3
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni ^{b, c}	Svært vanlige	28,8 %	20,9 %
	Øvre luftveisinfeksjon*	Svært vanlige	36,2 %	3,4 %
	Bronkitt*	Svært vanlige	22,6 %	2,3 %
	Herpes zoster	Vanlige	2,3 %	0,6 %
Karsykdommer	Hypertensjon*	Svært vanlige	36,7 %	20,3 %
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Hudkreft*	Vanlige	5,1 %	0,6 %
	Solide svulster, annet enn hudkreft	Vanlige	3,4 %	1,7 %
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^d	Vanlige	4,5 %	4,0 %
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon ^e	Mindre vanlige	5 (0,3 %)	5(0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné*	Svært vanlige	27,7 %	5,1 %
	Hoste*	Svært vanlige	19,8 %	0 %
Gastrointestinale sykdommer	Diaré*	Svært vanlige	36,2 %	2,8 %
	Oppkast*	Svært vanlige	15,3 %	1,1 %
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue*	Svært vanlige	28,2 %	3,4 %
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsreaksjon ^{c*}	Svært vanlige	45,8 %	0,6 %

^a Kun behandlingsutløste bivirkninger er listet opp i tabell 4. Hematologiske laboratorieverdier er listet opp i tabell 6.

^b Betegnelsen pneumoni er en gruppering av følgende termer: atypisk pneumoni, pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni, influensa-pneumoni, legionella-pneumoni, streptokokk-pneumoni, viral pneumoni og sepsis-pneumoni.

^c Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».

^d Hematologiske laboratorieverdier ble registrert som behandlingsutløste bivirkninger kun hvis de førte til seponering av behandling og/eller dosejusteringer eller oppfylte et alvorlighetskriterium.

^e Basert på kliniske studier på myelomatose.

* Ingen grad 4 eller 5

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsreaksjoner

I ICARIA-MM ble infusjonsreaksjoner rapportert hos 58 pasienter (38,2 %) som ble behandlet med SARCLISA. Alle pasientene som fikk infusjonsreaksjoner fikk dem under den første infusjonen med SARCLISA, 3 pasienter (2,0 %) fikk også infusjonsreaksjoner ved den andre infusjonen, og 2 pasienter (1,3 %) ved den fjerde infusjonen. Grad 1 infusjonsreaksjoner ble rapportert hos 3,9 %, grad 2 hos 31,6 %, grad 3 hos 1,3 % og grad 4 hos 1,3 % av pasientene. Alle infusjonsreaksjonene var reversible og ble bedre samme dag ved 98 % av infusjonene. Tegn og symptomer på grad 3 eller 4 infusjonsreaksjoner inkluderte dyspné, hypertensjon og bronkospasme.

Forekomsten av infusjonsavbrudd på grunn av infusjonsreaksjoner var 28,9 %. Median tid til infusjonsavbrudd var 55 minutter.

Avbrudd i behandlingen på grunn av infusjonsreaksjon ble rapportert hos 2,6 % av pasientene i Isa-Pd gruppen.

I IKEMA ble infusjonsreaksjoner rapportert hos 81 pasienter (45,8 %) behandlet med Isa-Kd. Grad 1 infusjonsreaksjoner ble rapportert hos 13,6 %, grad 2 hos 31,6 % og grad 3 hos 0,6 % av pasientene som ble behandlet med Isa-Kd. Alle infusjonsreaksjoner var reversible og ble bedre samme dag i 73,8 % av tilfellene hos Isa-Kd-pasienter og etter mer enn 2 dager i 2,5 % av tilfellene hos Isa-Kd-pasienter. Tegn og symptomer på grad 3 infusjonsreaksjoner inkluderte dyspné og hypertensjon. Forekomsten av isatuksimab-infusjonsavbrudd på grunn av infusjonsreaksjoner var 29,9 %. Median tid til isatuksimab-infusjonsavbrudd var 63 minutter. Isatuksimab ble seponert på grunn av infusjonsreaksjoner hos 0,6 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infeksjoner

I ICARIA-MM var forekomsten av infeksjoner av grad 3 eller høyere 42,8 %. Pneumoni var den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen, med grad 3 rapportert hos 21,7 % av pasientene i Isa-Pd-gruppen sammenlignet med 16,1 % i Pd-gruppen, og grad 4 rapportert hos 3,3 % av pasientene i Isa-Pd-gruppen sammenlignet med 2,7 % i Pd-gruppen. Seponering av behandling på grunn av infeksjon ble rapportert hos 2,6 % av pasientene i Isa-Pd-gruppen, sammenlignet med 5,4 % i Pd-gruppen. Fatale infeksjoner ble rapportert hos 3,3 % av pasientene i Isa-Pd-gruppen og 4,0 % i Pd-gruppen. I IKEMA var forekomsten av infeksjoner av grad 3 eller høyere 38,4 %. Pneumoni var den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen, med grad 3 rapportert hos 15,8 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 10,7 % i Kd-gruppen, og grad 4 hos 3,4 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 2,5 % i Kd-gruppen. Seponering av behandling på grunn av infeksjon ble rapportert hos 2,8 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 4,9 % i Kd-gruppen. Fatale infeksjoner ble rapportert hos 2,3 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen og 0,8 % i Kd-gruppen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier på tilbakevendende og refraktær myelomatose, ble herpes zoster rapportert hos 2,0 % av pasientene. I ICARIA-MM var forekomsten av herpes zoster 4,6 % i Isa-Pd-gruppen sammenlignet med 0,7 % i Pd-gruppen. I IKEMA var forekomsten 2,3 % i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 1,6 % i Kd-gruppen

Hjertesvikt

I IKEMA ble hjertesvikt (inkludert hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, venstre ventrikkelsvikt og lungeødem) rapportert hos 7,3 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen (4,0 % av grad ≥ 3) og hos 6,6 % av pasientene i Kd-gruppen (4,1 % av grad ≥ 3). Alvorlig hjertesvikt ble observert hos 4,0 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen og hos 3,3 % av pasientene i Kd-gruppen. Hjertesvikt med fatalt utfall under behandling ble rapportert hos 1,1 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen og ble ikke rapportert i Kd-gruppen (se gjeldende forskrivningsinformasjon for karfilzomib).

Tabell 5: Unormale hematologiske laboratoriefunn hos pasienter som fikk isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason versus pomalidomid og deksametason (ICARIA-MM)

Laboratorieparametre	SARCLISA + pomalidomid + deksametason n (%) (N = 152)			Pomalidomid + deksametason n (%) (N = 147)		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
Anemi	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Nøytropeni	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymfopeni	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocytopeni	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Nevneren som er brukt for prosentberegning er antallet pasienter med minst 1 evaluering av laboratorietesten i løpet av den undersøkte observasjonsperioden.

Tabell 6: Unormale hematologiske laboratoriefunn hos pasienter som fikk isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason versus karfilzomid og deksametason (IKEMA)

Laboratorieparametre	SARCLISA + karfilzomib + deksametason (N=177)			Karfilzomib + deksametason (N=122)		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
Anemi	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Nøytropeni	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Lymfopeni	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Trombocytopeni	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Nevneren som er brukt for prosentberegning er antallet pasienter med minst 1 evaluering av laboratorietesten i løpet av den undersøkte observasjonsperioden.

Immunogenitet

På tvers av 9 kliniske studier på myelomatose (MM) med isatuksimab som monoterapi og kombinasjonsbehandling, inkludert ICARIA-MM og IKEMA (N = 1018), var forekomsten av behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet (ADA) 1,9 %. Ingen påvirkning på farmakokinetikken, sikkerheten eller effekten av isatuksimab ble sett grunnet antistoffer mot legemidlet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av isatuksimab i kliniske studier. Doser med intravenøs isatuksimab på opptil 20 mg/kg har blitt administrert i kliniske studier.

Behandling

Det finnes ingen kjent spesifikk antidot mot overdosering av SARCLISA. Ved overdosering skal pasientene overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger, og alle nødvendige tiltak igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FC02

Virkningsmekanisme

Isatuksimab er et IgG1-avledet monoklonalt antistoff som bindes til en spesifikk ekstracellulær epitop på CD38-reseptoren. CD38 er et transmembran-glykoprotein som i stor grad er uttrykt på myelomatoseceller.

In vitro virker isatuksimab gjennom IgG Fc-avhengige mekanismer, inkludert antistoffavhengig cellemediert cytotoxisitet (ADCC), antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP) og komplementavhengig cytotoxisitet (CDC). Videre kan isatuksimab også trigge tumorcelledød ved induksjon av apoptose via en Fc-uavhengig mekanisme.

In vitro blokkerer isatuksimab den enzymatiske aktiviteten til CD38, som katalyserer syntesen og hydrolysen av syklisk ADP-ribose (cADPR), et kalsiummobiliserende agens. Isatuksimab hemmer produksjonen av cADPR fra ekstracellulær nikotinamidadeninukleotid (NAD) i myelomatoseceller.

In vitro kan isatuksimab aktivere NK-celler i fravær av CD38-positive måltumorceller.

In vivo ble det sett en reduksjon i absolutt antall av totale CD16⁺ og CD56⁺ NK-celler, CD19⁺ B-celler, CD4⁺ T-celler og T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) i perifert blod hos pasienter som ble behandlet med isatuksimab som monoterapi.

Hos pasienter med myelomatose induerte SARCLISA monoterapi klonal ekspansjon av T-celle-reseptorrepertoaret, noe som indikerer en adaptiv immunrespons.

Sammenlignet med isatuksimab alene øker kombinasjonen av isatuksimab og pomalidomid *in vitro* cellelyseringen av CD38-uttrykkende myelomatoseceller via effektorceller (ADCC) og direkte tumorcelledrap. *In vivo*-dyreforsøk som brukte en human myelomatose xenograftmodell hos mus viste at kombinasjonen av isatuksimab og pomalidomid resulterer i økt antitumoraktivitet sammenlignet med aktiviteten til isatuksimab eller pomalidomid alene.

Klinisk effekt og sikkerhet

ICARIA-MM (EFC14335)

Effekt og sikkerhet av SARCLISA i kombinasjon med pomalidomid og deksametason ble undersøkt i ICARIA-MM-studien (EFC14335); en multisenter, multinasjonal, randomisert, åpen, 2-armet fase III-studie hos pasienter med tilbakevendende og/eller refraktær myelomatose. Pasientene hadde fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, med sykdomsprogresjon ved eller innen 60 dager etter at tidligere behandling var avsluttet. Pasienter med primær refraktær sykdom ble ekskludert.

Totalt 307 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten å få SARCLISA i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (Isa-Pd, 154 pasienter) eller pomalidomid og deksametason (Pd, 153 pasienter). I begge gruppene ble behandlingen administrert i sykluser på 28 dager inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. SARCLISA 10 mg/kg ble administrert som en intravenøs infusjon ukentlig den første syklusen, og deretter annenhver uke. Pomalidomid 4 mg ble

tatt oralt én gang daglig fra dag 1 til dag 21 i hver 28-dagers syklus. Deksametason (oralt/intravenøst) 40 mg (20 mg for pasienter ≥ 75 år) ble gitt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers syklus.

Generelt var demografi og sykdomskarakteristika ved baseline lignende mellom de to behandlingsgruppene, med noen små skjevheter. Median alder hos pasientene var 67 år (variasjonsbredde 36-86), 19,9 % av pasientene var ≥ 75 år. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group-funksjonsscore) var 0 hos 35,7 % av pasientene i isatuksimabarmen og hos 45,1 % i komparatorarmen, 1 hos 53,9 % av pasientene i isatuksimabarmen og hos 44,4 % i komparatorarmen og 2 hos 10,4 % av pasientene i isatuksimabarmen og hos 10,5 % i komparatorarmen. 10,4 % av pasientene i isatuksimabarmen som ble inkludert i studien hadde kols eller astma i anamnesen versus 10,5 % i komparatorarmen, og 38,6 % versus 33,3 % av pasientene med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min/1,73 m²) ble inkludert i henholdsvis isatuksimabarmen og komparatorarmen. ISS-stadium (International Staging System, ISS) ved inklusjon i studien var I hos 37,5 % av pasientene (41,6 % i isatuksimabarmen og 33,3 % i komparatorarmen), II hos 35,5 % (34,4 % i isatuksimabarmen og 36,6 % i komparatorarmen) og III hos 25,1 % (22,1 % i isatuksimabarmen og 28,1 % i komparatorarmen). Totalt hadde 19,5 % av pasientene (15,6 % i isatuksimabarmen og 23,5 % i komparatorarmen) høyrisiko kromosomavvik ved inklusjon i studien: del(17p), t(4;14) og t(14;16) var tilstede hos henholdsvis 12,1 % (9,1 % i isatuksimabarmen og 15,0 % i komparatorarmen), 8,5 % (7,8 % i isatuksimabarmen og 9,2 % i komparatorarmen) og 1,6 % (0,6 % i isatuksimabarmen og 2,6 % i komparatorarmen) av pasientene.

Median antall tidligere behandlingslinjer var 3 (variasjonsbredde 2-11). Alle pasienter hadde tidligere fått en proteasomhemmer, alle pasienter hadde tidligere fått lenalidomid og 56,4 % av pasientene hadde tidligere gjennomgått stamcelletransplantasjon. Majoriteten av pasientene (92,5 %) var refraktære mot lenalidomid, 75,9 % mot en proteasomhemmer og 72,6 % mot både en immunmodulator og en proteasomhemmer, og 59 % av pasientene var refraktære mot lenalidomid ved siste behandlingslinje.

Median behandlingsvarighet var 41,0 uker for Isa-Pd-gruppen, sammenlignet med 24,0 uker for Pd-gruppen.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var det primære effektendepunktet i ICARIA-MM-studien. Forbedringen i PFS representerte en 40,4 % reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død hos pasienter behandlet med Isa-Pd.

Effektresultater er vist i tabell 7 og Kaplan-Meier-kurver for PFS og total overlevelse (overall survival, OS) er vist i figur 1 og 2:

Tabell 7: Effekten av SARCLISA i kombinasjon med pomalidomid og deksametason versus pomalidomid og deksametason i behandlingen av myelomatose (intent-to-treat-analyse)

Endepunkt	SARCLISA + pomalidomid + deksametason N = 154	Pomalidomid + deksametason N = 153
Progresjonsfri overlevelse^{a, b}		
Median (måneder) [95 % KI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Hazard ratio ^c [95 % KI]	0,596 [0,436-0,814]	
p-verdi (stratifisert log-rank-test) ^c	0,0010	
Total responsrate^d Respondere (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95 % KI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Odds ratio vs. komparator [95 % eksakt KI]	2,795 [1,715-4,562]	
p-verdi (stratifisert Cochran- Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR) + komplett respons (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Svært god delvis respons (Very Good Partial Response (VGPR)) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Delvis respons (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR eller bedre n (%) [95 % KI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Odds ratio vs. komparator [95 % eksakt KI]	5,026 [2,514-10,586]	
p-verdi (stratifisert Cochran- Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Varighet av respons^{f *} Median i måneder [95 % KI] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a PFS-resultater ble vurdert av en uavhengig evalueringskomité (Independent Response Committee, IRC) basert på sentrallaboratoriedata for M-protein og sentral gjennomgang av radiologiske bilder ved bruk av kriteriene til “the International Myeloma Working Group” (IMWG).

^b Pasienter uten progressiv sykdom eller død før cut-off for analysen eller før datoen for oppstart av ytterligere anti-myelombehandling ble bedømt enten på datoen for den siste valide sykdomsvurderingen som ikke viste sykdomsprogresjon som ble utført før oppstart av ytterligere anti-myelombehandling (hvis noen), eller på cut-off datoen for analysen, avhengig av hva som kom først.

^c Stratifisert etter alder (< 75 år versus ≥ 75 år) og antall tidligere behandlingslinjer (2 eller 3 versus > 3) i henhold til IRT.

^d sCR, CR, VGPR og PR ble evaluert av IRC ved bruk av IMWG-responskriterier.

^e Estimert ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^f Varigheten av responsen ble bestemt hos pasienter som oppnådde en respons på ≥ PR (93 pasienter i isatuksimabarmen og 54 pasienter i komparatorarmen). Kaplan-Meier-estimer for varighet av respons.

95 % KI for Kaplan-Meier-estimer er beregnet ved log-log-transformasjon av overlevelsesfunksjon og metodene til Brookmeyer og Crowley.

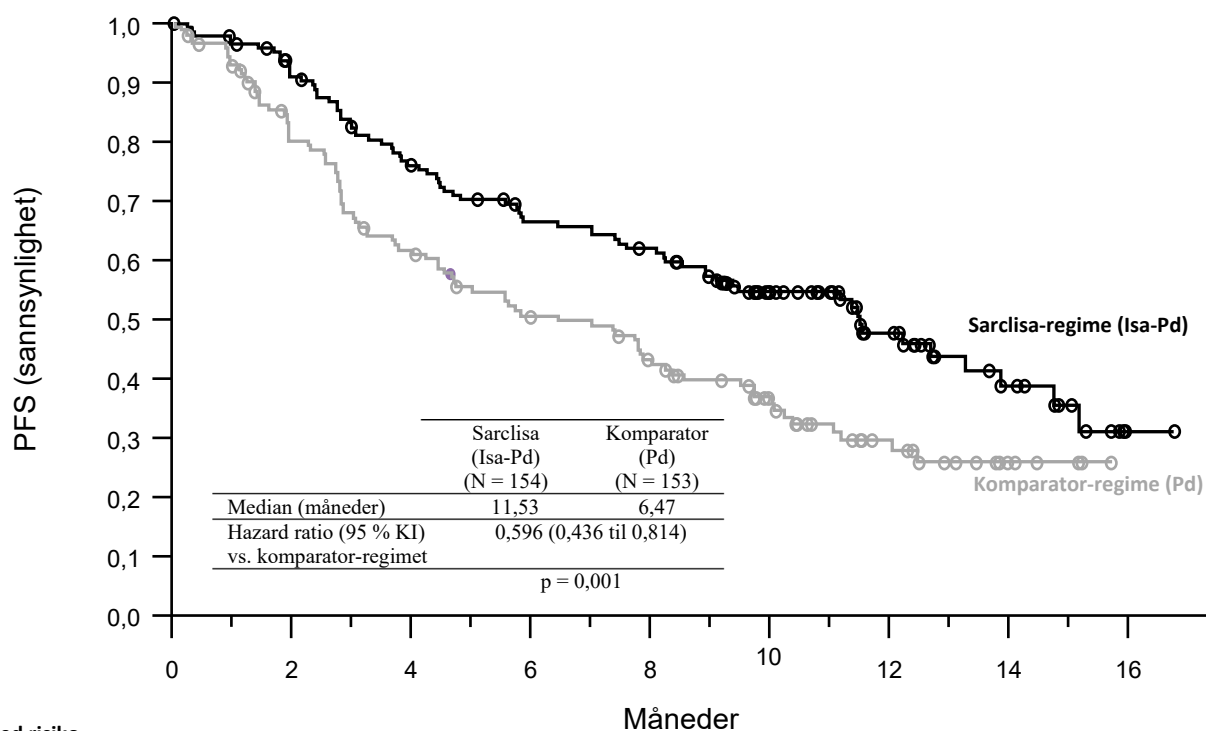
*Cut-off dato var 11. oktober 2018. Median oppfølgingstid = 11,60 måneder. HR < 1 favoriserer Isa-Pd-armen. NR: Ikke oppnådd (not reached).

Hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk (sentrallaboratorieevaluering), var median PFS 7,49 (95 % KI: 2,628 til NC) i Isa-Pd-gruppen og 3,745 (95 % KI: 2,793 til 7,885) i Pd-gruppen (HR = 0,655; 95 % KI: 0,334 til 1,283). Forbedringer i PFS i Isa-Pd-gruppen ble også observert hos pasienter ≥ 75 år (HR = 0,479; 95 % KI: 0,242 til 0,946), med ISS-stadium III ved studieinkludering (HR = 0,635; 95 % KI: 0,363 til 1,110), med kreatininclearance ved baseline < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; 95 % KI: 0,297 til 0,847), med > 3 tidligere behandlingslinjer (HR = 0,590; 95 % KI: 0,356 til 0,977), hos pasienter refraktære mot tidligere behandling med lenalidomid (HR = 0,593; 95 % KI: 0,431 til 0,816) eller proteasomhemmer (HR = 0,578; 95 % KI: 0,405 til 0,824) og hos pasienter som var refraktære mot lenalidomid ved siste behandlingslinje før studieinkludering (HR = 0,601; 95 % KI: 0,436 til 0,828).

Det er ikke tilstrekkelig data tilgjengelig til å kunne konkludere angående effekten av Isa-Pd hos pasienter som er tidligere behandlet med daratumumab (1 pasient i isatuksimabarmen og ingen pasienter i komparatorarmen).

Median tid til første respons for respondere var 35 dager i Isa-Pd-gruppen versus 58 dager i Pd-gruppen. Ved median oppfølgingstid på 52,44 måneder, var endelig median total overlevelse 24,57 måneder i Isa-Pd-gruppen og 17,71 måneder i Pd-gruppen (HR=0,776, 95 % KI: 0,594 til 1,015).

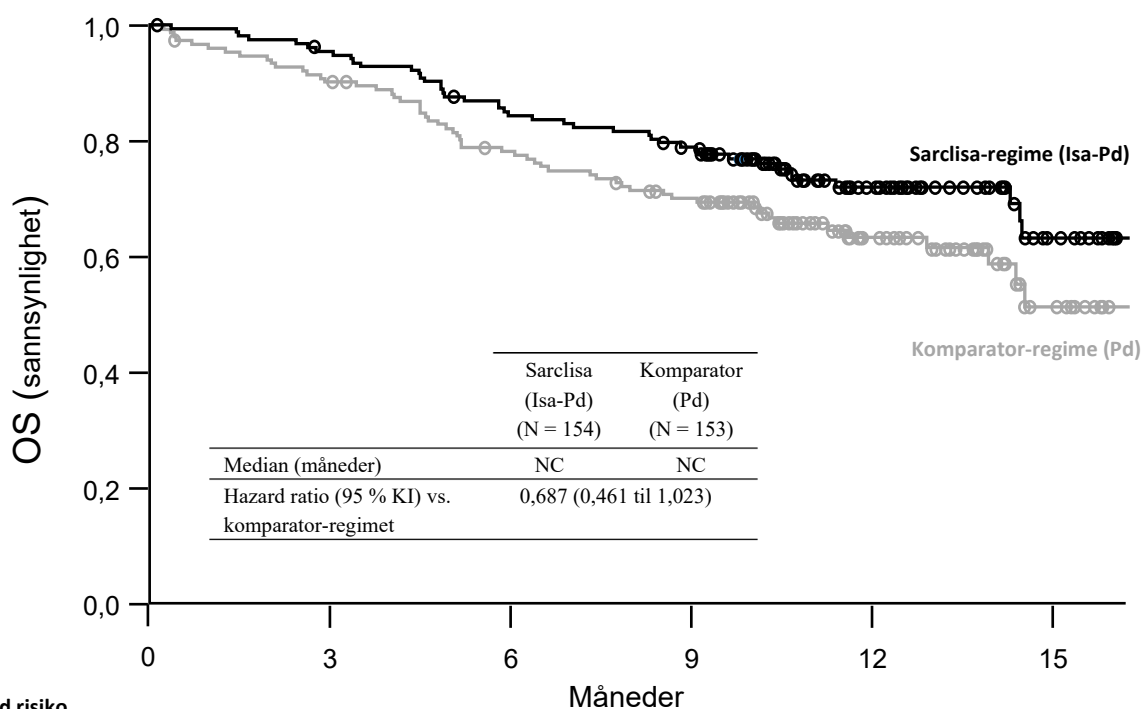
Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for PFS – ITT-populasjon – ICARIA-MM (vurdert av IRC)



Pasienter med risiko

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Sarclisa-regime (Isa-Pd)	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Komparator-regime (Pd)	153	105	80	63	51	33	17	5	0

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for OS – ITT-populasjon – ICARIA-MM



Pasienter med risiko

	0	3	6	9	12	15
Sarclisa-regime (Isa-Pd)	154	145	127	116	51	15
Komparator-regime (Pd)	153	137	116	101	46	11

Cut-off-dato = 11. oktober 2018

I ICARIA-MM-studien (EFC14335) ble det brukt et vektbasert volum til infusjon av isatuksimab. Infusjonsmetoden med et fast volum som beskrevet i pkt. 4.2 ble evaluert i studien TCD14079 part B, og farmakokinetiske simuleringer bekreftet minimale forskjeller i farmakokinetikken etter injeksjon av et volum basert på pasientens vekt og et fast volum på 250 ml (se pkt. 5.2). I studien TCD14079 part B var det ingen nye sikkerhetssignaler eller forskjeller i effekt og sikkerhet sammenlignet med ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Effekten og sikkerheten til SARCLISA i kombinasjon med karfilzomib og deksametason ble evaluert i IKEMA (EFC15246), en multisenter, multinasjonal, randomisert, åpen, 2-armet, fase III-studie hos pasienter med tilbakevendende og/eller refraktær myelomatose. Pasientene hadde fått en til tre tidligere behandlinger. Pasienter med primær refraktær sykdom, som tidligere hadde blitt behandlet med karfilzomib, eller som var refraktære mot tidligere anti-CD38 monoklonal antistoffbehandling, ble ekskludert.

Totalt 302 pasienter ble randomisert i forholdet 3:2 for å motta enten SARCLISA i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (Isa-Kd, 179 pasienter) eller karfilzomib og deksametason (Kd, 123 pasienter). Behandlingen ble administrert i begge gruppene i 28-dagers sykluser til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. SARCLISA 10 mg/kg ble administrert som en ukentlig intravenøs (i.v.) infusjon i den første syklusen og deretter annenhver uke. Karfilzomib ble administrert som en 20 mg/m² i.v. infusjon på dag 1 og 2; 56 mg/m² på dag 8, 9, 15 og 16 i syklus 1; deretter 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver påfølgende 28-dagers syklus. Deksametason (i.v. på dagene med isatuksimab og/eller karfilzomib-infusjoner, og oralt de andre dagene) 20 mg ble gitt på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver 28-dagers syklus.

Totalt sett var det lignende demografiske egenskaper og sykdomsegenskaper ved baseline for de to behandlingsgruppene. Median pasientalder var 64 år (variasjon 33-90), 8,9 % av pasientene var

≥ 75 år. ECOG PS var 0 hos 53,1 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen og 59,3 % i Kd-gruppen, 1 hos 40,8 % i Isa-Kd-gruppen og 36,6 % i Kd-gruppen, og 2 hos 5,6 % i Isa-Kd-gruppen og 4,1 % i Kd-gruppen, og 3 hos 0,6 % i Isa-Kd-gruppen og 0 % i Kd-gruppen. Andelen pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) var 24,0 % i Isa-Kd-gruppen mot 14,6 % i Kd-gruppen. International Staging System (ISS)-stadium ved inklusjon i studien var I hos 53,0 %, II hos 31,1 % og III hos 15,2 % av pasientene. Revised-ISS (R-ISS)-stadium ved inklusjon i studien var I hos 25,8 %, II hos 59,6 % og III hos 7,9 % av pasientene. Totalt sett hadde 24,2 % av pasientene høy-risiko kromosomavvik ved inklusjon i studien; del(17p), t(4; 14), t(14; 16) var til stede hos henholdsvis 11,3 %, 13,9 % og 2,0 % av pasientene. I tillegg var gain(1q21) til stede hos 42,1 % av pasientene.

Median antall tidligere behandlingslinjer var 2 (variasjon 1-4) med 44,4 % av pasientene som hadde fått 1 tidligere behandlingslinje. Totalt sett hadde 89,7 % av pasientene tidligere fått proteasomhemmere, 78,1 % hadde tidligere fått immunmodulatorer (inkludert 43,4 % som hadde fått lenalidomid), og 61,3 % hadde tidligere fått stamcelletransplantasjon. Totalt sett var 33,1 % av pasientene refraktære mot tidligere proteasomhemmere, 45,0 % var refraktære mot tidligere immunmodulatorer (inkludert 32,8 % refraktære mot lenalidomid), og 20,5 % var refraktære både mot en proteasomhemmer og en immunmodulator.

Median behandlingsvarighet var 80,0 uker for Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 61,4 uker for Kd-gruppen.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var IKEMAs primære effektendepunkt. Med en median oppfølgingstid på 20,73 måneder viser primæranalysen av PFS en statistisk signifikant forbedring i PFS representert ved en 46,9 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død hos pasienter behandlet med Isa-Kd sammenlignet med pasienter behandlet med Kd.

Effektresultater er presentert i tabell 8 og Kaplan-Meier-kurver for PFS er gitt i figur 3:

Tabell 8: Effekt av SARCLISA i kombinasjon med karfilzomib og deksametason versus karfilzomib og deksametason ved behandling av myelomatose (intent-to-treat analyse)

Endepunkt	SARCLISA + karfilzomib + deksametason N =179	Karfilzomib + deksametason N = 123
Progresjonsfri overlevelse^a		
Median (måneder)	NR	19,15
[95 % KI]	[NR -NR]	[15,77-NR]
Hazard ratio ^b [99 % KI]	0,531 [0,318-0,889]	
p-verdi (Stratifisert log-rank test) ^b	0,0013	
Total responsrate^c		
Respondere (sCR+CR+VGPR+PR)	86,6 %	82,9 %
[95 % KI] ^d	[0,8071-0,9122]	[0,7509-0,8911]
p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,3859	
Komplett respons (CR)	39,7 %	27,6 %
Svært god delvis respons (VGPR)	33,0 %	28,5 %
Delvis respons (PR)	14,0 %	26,8 %
VGPR eller bedre (sCR+CR+VGPR)		
[95 % KI] ^d	72,6 %	56,1 %
	[0,6547-0,7901]	[0,4687-0,6503]

Endepunkt	SARCLISA + karfilzomib + deksametason N =179	Karfilzomib + deksametason N = 123
p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b c}	0,0021	
CR^f [95 % KI] ^d	39,7 % [0,3244-0,4723]	27,6 % [0,1996-0,3643]
Minimal restsykdom negativ rate^g [95 % KI] ^d	29,6 % [0,2303-0,3688]	13,0 % [0,0762-0,2026]
p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b c}	0,0008	
Varighet av respons^{h *} (PR eller bedre)		
Median i måneder [95 % KI] ⁱ	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
Hazard ratio ^b [95 % KI]	0,425 [0,269-0,672]	

^a PFS-resultater ble vurdert av en uavhengig evalueringskomité (Independent Response Committee, IRC) basert på sentrallaboratoriedata for M-protein og sentral gjennomgang av radiologiske bilder ved bruk av kriteriene til “the International Myeloma Working Group” (IMWG).

^b Stratifisert etter antall tidligere behandlingslinjer (1 versus > 1) og R-ISS (I eller II versus III versus ikke-klassifisert) i henhold til IRT.

^c sCR, CR, VGPR og PR ble evaluert av IRC ved bruk av IMWG-responskriterier.

^d Estimert ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^e Nominell p-verdi.

^f CR testes ved slutt-analyse.

^g Basert på følsomhetsnivå på 10⁻⁵ ved NGS hos ITT-populasjonen.

^h Basert på respondere i ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-estimer for varighet av respons.

ⁱ KI for Kaplan-Meier-estimer er beregnet ved log-log-transformasjon av overlevelsesh funksjon og metodene til Brookmeyer og Crowley.

*Cut-off dato var 7. februar 2020. Median oppfølgingstid = 20,73 måneder. HR < 1 favoriserer Isa-Kd-armen. NR: Ikke oppnådd (not reached).

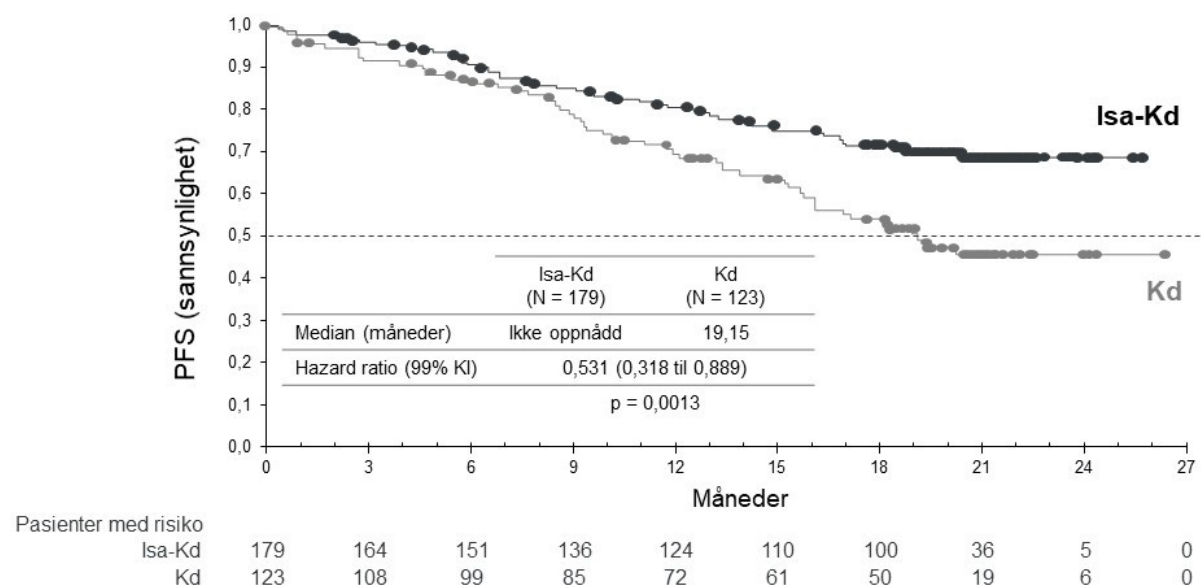
PFS-forbedringer i Isa-Kd-gruppen ble observert hos pasienter med høy-risiko cytogenetikk (sentral laboratorievurdering, HR = 0,724; 95 % KI: 0,361 til 1,451), med gain(1q21) kromosomavvik (HR = 0,569; 95 % KI: 0,330 til 0,981), ≥ 65 år (HR = 0,429; 95 % KI: 0,248 til 0,742), med baseline eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; 95 % KI: 0,113 til 0,660), med > 1 tidligere behandlingslinje (HR = 0,479; 95 % KI: 0,294 til 0,778), med ISS-stadium III ved inklusjon i studien (HR = 0,650; 95 % KI: 0,295 til 1,434), og hos pasienter som var refraktære til tidligere behandling med lenalidomid (HR = 0,598; 95 % KI: 0,339 til 1,055).

I sensitivitetsanalysen uten sensurering for videre anti-myelombehandling, ble median PFS ikke nådd (NR) i Isa-Kd-gruppen versus 19,0 måneder (95 % KI: 15,38 til NR) i Kd-gruppen (HR = 0,572; 99 % KI: 0,354 til 0,925, p = 0,0025).

Det er ikke tilstrekkelige data tilgjengelig for å konkludere med effekten av Isa-Kd hos pasienter som tidligere var behandlet med daratumumab (1 pasient i isatuksimab-armen og ingen pasienter i komparatorarmen).

Median tid til første respons var 1,08 måneder i Isa-Kd-gruppen og 1,12 måneder i Kd-gruppen. Med en median oppfølgingstid på 20,73 måneder hadde 17,3 % av pasientene i Isa-Kd-armen og 20,3 % av pasientene i Kd-armen dødd.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for PFS – ITT-populasjon – IKEMA (vurdert av IRC)



Cut-off dato = 7. februar 2020.

Blant pasienter med eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m² ved baseline ble komplett nyrerespons (≥ 60 ml/min/1,73 m² ved ≥ 1 vurdering etter baseline) observert for 52,0 % (13/25) av pasientene i Isa-Kd-gruppen og 30,8 % (4/13) i Kd-gruppen. Vedvarende komplett nyrerespons (≥ 60 dager) forekom hos 32,0 % (8/25) av pasientene i Isa-Kd-gruppen og hos 7,7 % (1/13) i Kd-gruppen. Hos de 4 pasientene i Isa-Kd-gruppen og de 3 pasientene i Kd-gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved baseline (eGFR (MDRD) > 15 til < 30 ml/min/1,73 m²), ble minimal nyrerespons (≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m² ved ≥ 1 vurdering etter baseline) observert for 100 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen og 33,3 % av pasientene i Kd-gruppen.

Ved median oppfølgingstid på 43,96 måneder viste den endelige PFS-analysen en median PFS på 35,65 måneder for Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 19,15 måneder for Kd-gruppen, med en hazard ratio på 0,576 (95,4 % KI: 0,418 til 0,792). Endelig komplette respons, bestemt ved bruk av en validert isatuksamib-spesifikk IFE-analyse (Sebia Hydrashift) (se pkt. 4.5), var 44,1 % i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 28,5 % i Kd-gruppen, med en oddsratio på 2,094 (95 % KI: 1,259 til 3,482, deskriptiv p-verdi = 0,0021). Hos 26,3 % av pasientene i Isa-Kd-gruppen ble både negativ MRD-status og CR møtt sammenlignet med 12,2 % i Kd-gruppen, med en oddsratio på 2,571 (95 % KI: 1,354 til 4,882, deskriptiv p-verdi = 0,0015).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SARCLISA i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av maligne neoplasmer i det hematopoietiske og lymfoide vevet. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til isatuksimab ble undersøkt hos 476 pasienter med myelomatose behandlet med intravenøs infusjon av isatuksimab som monoterapi eller i kombinasjon med pomalidomid og deksametason ved doser som varierte fra 1 til 20 mg/kg, administrert enten én gang ukentlig, annenhver uke, eller annenhver uke i 8 uker etterfulgt av hver 4. uke, eller hver uke i 4 uker etterfulgt av annenhver uke.

Isatuksimab viser ikke-lineær farmakokinetikk med målmediert legemiddelfordeling på grunn av dets binding til CD38-reseptoren.

Isatuksimabeksponeringen (arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) over doseringsintervallet) øker på en måte som er større enn doseproporsjonalt fra 1 til 20 mg/kg ved dosering annenhver uke, mens ingen avvik i doseproporsjonalitet ble sett mellom 5 og 20 mg/kg ved dosering hver uke i 4 uker etterfulgt av annenhver uke. Dette skyldes at ikke-lineær målmediert clearance i stor grad bidrar til totalclearance ved doser under 5 mg/kg, som blir neglisjerbart ved høyere doser. Etter administrering av isatuksimab 10 mg/kg ukentlig i 4 uker etterfulgt av annenhver uke, var median tid til steady state 18 uker, med en akkumulering på 3,1 ganger. I den kliniske studien ICARIA-MM, utført hos pasienter med tilbakevendende og/eller refraktær myelomatose behandlet med isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason, var gjennomsnittlig (CV %) predikert maksimal plasmakonsentrasjon C_{maks} og AUC ved steady state henholdsvis 351 mikrog/ml (36,0 %) og 72 600 mikrog x time/ml (51,7 %). Selv om bytte fra en administrasjonsmetode med et vektbasert volum for isatuksimabinfusjon til infusjonsmetoden med et fast volum resulterte i endringer av t_{maks} , hadde byttet begrenset påvirkning på farmakokinetisk eksponering, med sammenlignbar simulert C_{maks} ved steady state (283 mikrog/ml vs. 284 mikrog/ml) og C_{trough} ved 4 uker (119 mikrog/ml vs. 119 mikrog/ml) for en pasient med median vekt (76 kg). C_{maks} og C_{trough} var også sammenlignbare for andre pasientvektgrupper. I den kliniske studien IKEMA, utført hos pasienter med tilbakevendende og/eller refraktær myelomatose behandlet med isatuksimab i kombinasjon med karfilzomid og deksametason, var gjennomsnittlig (CV %) predikert maksimal plasmakonsentrasjon C_{maks} og AUC ved steady state henholdsvis 637 mikrog/ml (30,9 %) og 152 000 mikrog x time/ml (37,8 %).

Farmakokinetikken til isatuksimab og pomalidomid eller til isatuksimab og karfilzomid ble ikke påvirket av å bli administrert samtidig.

Distribusjon

Estimert totalt distribusjonsvolum for isatuksimab er 8,75 l.

Metabolisme

Da det er et stort protein, forventes det at isatuksimab metaboliseres via ikke-mettbare proteolytiske katabolismeprosesser.

Eliminasjon

Isatuksimab elimineres via to parallelle veier: en ikke-lineær målmediert vei som dominerer ved lave konsentrasjoner og en uspesifikk lineær vei som dominerer ved høyere konsentrasjoner. I området for terapeutisk plasmakonsentrasjon dominerer den lineære veien og avtar over tid med 50 % til en steady state-verdi på 9,55 ml/time (0,229 l/dag). Dette er forbundet med en terminal halveringstid på 28 dager.

Spesielle populasjoner

Alder

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med 476 pasienter i alderen 36 til 85 år, viste sammenlignbar eksponering for isatuksimab hos pasienter < 75 år (n = 406) versus ≥ 75 år (n = 70).

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med 207 kvinnelige (43,5 %) og 269 mannlige (56,5 %) pasienter viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på farmakokinetikken til isatuksimab.

Etnisitet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med 377 kaukasiske (79 %), 25 asiatiske (5 %), 18 afrikanske (4 %) og 33 pasienter med annen etnisitet (7 %), viste ingen klinisk relevant effekt av etnisitet på farmakokinetikken til isatuksimab.

Vekt

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av data fra 476 pasienter, økte clearance av isatuksimab med økende kroppsvekt, noe som støtter dosering basert på kroppsvekt..

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av isatuksimab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har blitt utført. Av de 476 pasientene i de populasjonsfarmakokinetiske analysene, hadde 65 pasienter lett nedsatt leverfunksjon [total bilirubin > 1 til 1,5 ganger øvre normalgrense (ULN) eller aspartataminotransferase (ASAT) > ULN], og 1 pasient hadde moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT). Lett nedsatt leverfunksjon hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til isatuksimab. Effekten av moderat (total bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 ganger ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken til isatuksimab er ikke kjent. Siden isatuksimab er et monoklonalt antistoff er det imidlertid ikke forventet at det fjernes via leverenzymmediert metabolisme, og det er dermed ikke forventet at variasjon i leverfunksjon vil påvirke eliminasjonen av isatuksimab (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av isatuksimab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har blitt utført. De populasjonsfarmakokinetiske analysene hos 476 pasienter inkluderte 192 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{estimert glomerulær filtrasjonsrate (e-GFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og 12 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{e-GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analyser antyder ingen klinisk relevant effekt av lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til isatuksimab sammenlignet med normal nyrefunksjon.

En farmakokinetisk analyse av 22 pasienter med endestadie nyresvikt (End-Stage Renal Disease - ESRD) inkludert pasienter i dialyse ($\text{e-GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) viste ingen klinisk relevant effekt av ESRD på isatuksimabs farmakokinetikk sammenlignet med normal, lett nedsatt eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Isatuksimab er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering. Skjønt, de utvalgte artene er ikke farmakologisk mottagelige, og av den grunn er relevansen for mennesker ikke kjent. Studier av gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sukrose
Histidinhydrokloridmonohydrat
Histidin
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter fortynning

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet av SARCLISA infusjonsvæske er vist i 48 timer ved 2 °C - 8 °C, etterfulgt av 8 timer (inkludert infusjonstiden) ved romtemperatur (15 °C - 25 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk brukerens ansvar, og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, hvis ikke fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Det er ikke nødvendig å beskytte den ferdig tilberedte infusjonsposen mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml konsentrat inneholder 100 mg isatuksimab i et 6 ml type I fargeløst, klart hetteglass, lukket med en brombutylpropp belagt med ETFE (kopolymer av etylen og tetrafluoretylen). Hetteglassene har en krimpforsegling av aluminium med en grå flip-off knapp. Fyllingsvolumet er fastsatt for å sikre at 5 ml kan fjernes (dvs. 5,4 ml). Pakningsstørrelse på ett eller tre hetteglass.

25 ml konsentrat inneholder 500 mg isatuksimab i et 30 ml type I fargeløst, klart hetteglass, lukket med en brombutylpropp belagt med ETFE (kopolymer av etylen og tetrafluoretylen). Hetteglassene har en krimpforsegling av aluminium med en blå flip-off knapp. Fyllingsvolumet er fastsatt for å sikre at 25 ml kan fjernes (dvs. 26 ml). Pakningsstørrelse på ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring til intravenøs administrasjon

Infusjonsvæsken skal klargjøres under aseptiske forhold.

- Dosen (mg) av SARCLISA konsentrat skal beregnes basert på pasientens vekt (målt før hver syklus slik at dosen som blir administrert justeres tilsvarende, se pkt. 4.2). Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass for å få den riktige dosen til pasienten.
- Hetteglassene med SARCLISA konsentrat bør inspiseres visuelt før fortynning for å sikre at de ikke inneholder noen partikler eller er misfarget.
- Ikke rist hetteglassene.
- Et volum tilsvarende det nødvendige volumet av SARCLISA konsentrat trekkes ut av en infusjonspose på 250 ml som inneholder enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.
- Det nødvendige volumet av SARCLISA konsentrat trekkes opp fra hetteglasset med SARCLISA og fortynnes i infusjonsposen på 250 ml som enten inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.
- Infusjonsposen skal være laget av polyolefiner (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC) med di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Homogeniser den fortynnete oppløsningen ved å snu posen forsiktig opp-ned. Skal ikke ristes.

Administrering

- Infusjonsvæsken skal administreres som intravenøs infusjon ved hjelp av et intravenøst infusjonsslagesett (av PE, PVC med eller uten DEHP, polybutadien (PBD) eller polyuretan (PU)) med et integrert 0,22 mikron filter (polyetersulfon (PES), polysulfon eller nylon).

- Infusjonsvæsken skal administreres over en tidsperiode som avhenger av infusjonshastigheten (se pkt. 4.2).
- Det er ikke nødvendig å beskytte den ferdig tilberedte infusjonsposen mot lys i et standard miljø med kunstig belysning.
- Ikke infunder SARCLISA oppløsning i den samme intravenøse slangen som andre midler.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Sanofi Chimie,
9, quai Jules Guesde, BP35
94403 Vitry-sur-Seine cedex, Frankrike

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av SARCLISA® i hvert medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) avtale innholdet og formatet til opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsplan, distribusjonsmetoder og andre aspekter av programmet, med den nasjonale myndigheten.

Opplæringsprogrammet har til formål å:

- øke bevisstheten på risikoen for interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigen) (positiv indirekte Coombs test) og dens mulige ugunstige kliniske konsekvenser for pasienten;
- gi veiledning om hvordan den håndteres;
- styrke kommunikasjonen mellom helsepersonell og pasienter og dele pålitelig og rask informasjon.

I hvert medlemsland der SARCLISA® markedsføres, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sikre at alle helsepersonell som forventes å foreskrive/utlevere SARCLISA®, samt blodbanker/transfusjonssentre, få følgende opplæringspakke som skal distribueres via profesjonelle kanaler:

- Opplæringsmaterieell til helsepersonell og blodbanker
- Pasientkort (for helsepersonell som forskriver/utleverer SARCLISA)

1. OPPLÆRINGSMATERIELL TIL HELSEPERSONELL OG BLODBANKER

Opplæringsmaterieell til helsepersonell og blodbanker inneholder følgende elementer:

- Preparatomtalen (SmPC)
- Brosjyre til helsepersonell og blodbanker
- Pasientkort

1.1 Brosjyre til helsepersonell og blodbanker

Brosjyren til helsepersonell og blodbanker vil inneholde følgende nøkkelinformasjon:

Relevant informasjon om sikkerhetsaspektet «Interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigen) (positiv indirekte Coombs test)»:

- Isatuksimab som bindes til røde blodceller kan maskere deteksjon av antistoffer mot mindre antigener i pasientens serum.
- Påvisning av pasientens ABO og Rh blodtyper blir ikke påvirket.

Detaljer om hvordan sikkerhetsaspektene som er beskrevet i risikominimeringstiltakene kan minimeres gjennom hensiktsmessige tiltak:

- Alle pasienter bør gjennomgå blodtypetesting og screening før oppstart av behandling med isatuksimab. Fenotyping kan vurderes før oppstart av behandling med isatuksimab i henhold til lokal praksis.
- Det er for tiden ingen tilgjengelig informasjon om hvor lenge interferens med indirekte Coombs test kan vedvare etter siste infusjon med isatuksimab. Basert på halveringstiden til isatuksimab kan man forvente at en isatuksimabmediert positiv indirekte Coombs test kan vedvare i minst 6 måneder etter siste isatuksimabinfusjon. Helsepersonell skal derfor råde pasienten til å alltid ha med seg pasientkortet i minst 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

- Metoder for å redusere interferens inkluderer behandling av reagensen med røde blodceller med ditiotritol (DTT) for å splitte bindingen av isatuksimab, eller andre lokalt validerte metoder. Ettersom blodtypesystemet Kell også er sensitivt mot DTT-behandling bør Kell-negative enheter bli gitt etter at alloantistoffer er utelukket eller identifisert ved bruk av DTT-behandlede røde blodceller.
- Ved behov for en akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/Rh-kompatible røde blodceller i henhold til lokal blodbankpraksis.
- I tilfeller med planlagt transfusjon skal helsepersonell underrette blodtransfusjonsstedet om risikoen for interferens med indirekte antiglobulintester.
- Det skal fremheves at preparatomtalen må konsulteres.
- Helsepersonell skal instrueres om viktigheten av å gi pasientkortet til pasientene og be dem om å lese pakningsvedlegget.

1.2 Pasientkort

Pasientkortet vil inneholde følgende korte og konsise informasjon om risikoen for «Interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigen) (positiv indirekte Coombs test)» både til pasienter og helsepersonell som pasientene oppsøker:

- En advarsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i nød-situasjoner, om at pasienten bruker SARCLISA (isatuksimab) og at denne behandlingen er forbundet med den viktige identifiserte risikoen for interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigen) (positiv indirekte Coombs test) som kan vedvare i minst 6 måneder etter siste infusjon med isatuksimab.
- En tydelig henstilling om at pasienten skal fortsette å ha med seg dette kortet i minst 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Kontaktinformasjon til forskriver og pasient

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

SARCLISA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
isatuksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg isatuksimab i 5 ml konsentrat.
Hvert hetteglass inneholder 500 mg isatuksimab i 25 ml konsentrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass, 100 mg/5 ml
3 hetteglass, 100 mg/5 ml
1 hetteglass, 500 mg/25 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk
Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

SARCLISA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
isatuksimab
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

SARCLISA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning isatuksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sarclisa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Sarclisa
3. Hvordan Sarclisa blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sarclisa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sarclisa er og hva det brukes mot

Hva Sarclisa er

Sarclisa er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet isatuksimab. Det tilhører en gruppe legemidler som heter monoklonale antistoffer.

Monoklonale antistoffer, slik som Sarclisa, er proteiner som er laget for å gjenkjenne og feste seg til en bestemt målsubstans. For Sarclisa er dette målet en substans som heter CD38 som finnes på myelomatose-celler, en type kreft i benmargen. Ved å feste seg til myelomatose-celler kan dette legemidlet hjelpe kroppens naturlige forsvar (immunforsvaret) med å identifisere og ødelegge dem.

Hva Sarclisa brukes mot

Sarclisa brukes til å behandle myelomatose hos pasienter som tidligere har fått behandlinger mot myelomatose.

Det brukes sammen med to andre kombinasjoner av legemidler:

- pomalidomid og deksametason eller
- karfilzomib og deksametason

Spør legen dersom du har noen spørsmål om hvordan Sarclisa virker eller om behandlingen din med Sarclisa.

2. Hva du må vite før du får Sarclisa

Du skal ikke få Sarclisa dersom

- du er allergisk overfor isatuksimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Sarclisa, og følg alle instruksjoner nøye.

Infusjonsreaksjoner

Si fra til lege eller sykepleier med en gang dersom du får tegn på infusjonsreaksjoner under eller etter infusjonen av Sarclisa - se under avsnitt 4 for en liste over tegn på infusjonsreaksjoner.

- Før infusjonen av Sarclisa starter kan det være at du får legemidler for å dempe infusjonsreaksjoner (se avsnitt 3).
- Infusjonsreaksjonene kan oppstå under infusjonen av Sarclisa, eller etter infusjonen, og kan være alvorlig. Disse reaksjonene går tilbake. Sykehuspersonalet vil overvåke deg nøye under behandlingen.

Dersom du får en infusjonsreaksjon kan legen eller sykepleieren gi deg flere legemidler for å behandle symptomene dine og forebygge komplikasjoner. De kan også bestemme at infusjonen av Sarclisa skal avbrytes midlertidig, at hastigheten på infusjonen skal reduseres eller at infusjonen skal stoppes helt.

Feber og lavt antall hvite blodceller

Informér lege eller sykepleier med en gang dersom du får feber, da dette kan være et tegn på infeksjon. Sarclisa kan redusere antallet hvite blodceller som er viktige for å bekjempe infeksjoner.

Legen eller sykepleier vil kontrollere antall blodceller under behandlingen med Sarclisa. Legen kan forskrive et antibiotikum eller legemiddel mot virusinfeksjon (for eksempel mot herpes zoster [helvetesild]) for å forebygge infeksjon, eller et legemiddel som kan bidra til å øke antall hvite blodceller, under behandling med Sarclisa.

Hjerteproblemer

Snakk med legen eller sykepleier før du bruker Sarclisa i kombinasjon med karfilzomib og deksametason hvis du har hjerteproblemer, eller hvis du noen gang har tatt en hjertemedisin. Snakk med legen eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever pusteproblemer, hoste eller hevelse i ben.

Risiko for nye kreftformer

Nye kreftformer har oppstått hos pasienter under behandling med Sarclisa når det ble gitt samtidig med pomalidomid og deksametason eller med karfilzomib og deksametason. Legen eller sykepleier vil monitorere deg for nye kreftformer under behandlingen.

Tumorlysesyndrom

En rask nedbrytning av kreftceller (tumorlysesyndrom) kan forekomme. Symptomer kan inkludere uregelmessig hjerterytme, anfall, forvirring, muskelkramper eller redusert urinproduksjon. Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Blodoverføring

Dersom du trenger blodoverføring, vil det først bli tatt en blodprøve av deg for å finne ut hvilken blodtype som passer for deg.

Fortell personen som tar blodprøven at du blir behandlet med Sarclisa. Dette fordi det kan påvirke resultatene av blodprøven som blir tatt i minst 6 måneder etter din siste dose av Sarclisa.

Barn og ungdom

Sarclisa er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det skyldes at dette legemidlet ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Sarclisa

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Si ifra til legen eller sykepleier før du får Sarclisa dersom du noen gang har brukt hjertemedisin.

Sarclisa brukes sammen med to andre kombinasjoner av legemidler for å behandle myelomatose:

- pomalidomide og deksametason eller
- karfilzomib og deksametason.

For informasjon om de andre legemidlene som brukes sammen med Sarclisa, se pakningsvedleggene for disse.

Graviditet

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Sarclisa.

Bruk av Sarclisa under graviditet er ikke anbefalt. Snakk med lege om bruk av Sarclisa dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.

For informasjon angående graviditet og de andre legemidlene som tas sammen med Sarclisa, se i pakningsvedleggene til de andre legemidlene.

Amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Sarclisa.

- Dette er fordi Sarclisa kan gå over i morsmelk. Det er ikke kjent hvordan det kan påvirke barnet.
- Du og legen må avgjøre om fordelene av ammingen er større enn risikoen for barnet ditt.

Prevensjon

Kvinner som bruker Sarclisa og som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon. Snakk med lege om prevensjonsmetoden du skal bruke i løpet av denne perioden. Bruk prevensjon under behandlingen og i minst 5 måneder etter siste dose av Sarclisa.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Sarclisa har noen påvirkning på din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Sarclisa brukes imidlertid sammen med andre legemidler som kan påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Les i pakningsvedleggene for de andre legemidlene du tar sammen med Sarclisa.

3. Hvordan Sarclisa blir gitt

Hvor mye Sarclisa vil gis

Mengden Sarclisa som du vil få er basert på hvor mye du veier. Den anbefalte dosen av Sarclisa er 10 mg per kilogram kroppsvekt.

Hvordan Sarclisa gis

Legen eller sykepleieren vil gi Sarclisa som et drypp i en blodåre (intravenøs infusjon).

Hvor ofte Sarclisa gis

Sarclisa gis i behandlingssykluser på 28 dager (4 uker). Det brukes sammen med to andre legemidler, enten pomalidomid og deksametason eller karfilzomib og deksametason.

- Syklus 1: Sarclisa gis én gang ukentlig på dag 1, 8, 15 og 22
- Syklus 2 og videre: Sarclisa gis annenhver uke på dag 1 og 15

Legen vil fortsette å behandle deg med Sarclisa så lenge du har nytte av det og bivirkningene er akseptable.

Legemidler som gis før Sarclisa

For å redusere risikoen for å få infusjonsreaksjoner, vil du bli gitt følgende legemidler før infusjon av Sarclisa:

- legemidler for å dempe allergiske reaksjoner (antihistaminer)
- legemidler for å dempe betennelse (kortikosteroider)
- legemidler for å dempe smerter og feber

Dersom du har glemt å få en dose Sarclisa

Det er svært viktig at du møter opp til alle avtaler for å være sikker på at du får behandlingen til riktig tid slik at den virker som den skal. Dersom du glemmer en avtale, må du ta kontakt med lege eller sykepleier så snart som mulig for å avtale et nytt tidspunkt.

Legen eller sykepleieren vil avgjøre hvordan behandlingen din skal fortsette.

Dersom du blir gitt for mye av Sarclisa

Sarclisa vil bli gitt av lege eller sykepleier. Dersom du ved et uhell får for mye (en overdose), vil legen behandle og overvåke bivirkningene.

Dersom du avbryter behandling med Sarclisa

Ikke avbryt behandlingen med Sarclisa med mindre du har diskutert dette med legen.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen kommer til å diskutere bivirkningene av Sarclisa med deg, og forklare deg mulig risiko og nytte av behandlingen med Sarclisa.

Sykehuspersonalet vil overvåke tilstanden din nøye under behandlingen. Informer dem umiddelbart dersom du får noen av symptomene nedenfor.

Infusjonsreaksjoner - Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

Si fra til lege eller sykepleier med en gang hvis du føler deg uvel under eller etter infusjonen av Sarclisa.

Alvorlige tegn på infusjonsreaksjon er:

- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- kortpustethet
- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon som påvirker opptil 1 av 100 personer) med pustevansker og hevelser i ansikt, munn, hals, lepper eller tunge.

De vanligste tegnene på infusjonsreaksjon er:

- kortpustethet
- hoste
- kuldeskjelvinger
- kvalme

Du kan også få andre bivirkninger under infusjonen. Legen eller sykepleieren kan bestemme at infusjonen av Sarclisa skal avbrytes midlertidig, at hastigheten på infusjonen skal reduseres eller at infusjonen skal stoppes helt. De kan også gi deg flere legemidler for å behandle symptomene dine og forebygge komplikasjoner.

Si ifra til lege eller sykepleier umiddelbart hvis du føler deg uvel under eller etter infusjonen med Sarclisa.

Andre bivirkninger

Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- redusert antall røde blodceller (anemi)
- redusert antall av enkelte hvite blodceller (nøytrofiler og lymfocytter) som er viktige i bekjempelsen av infeksjoner
- redusert antall blodplater (trombocytopeni) - si fra til lege eller sykepleier dersom du får unormale blåmerker eller blødning.
- lungebetennelse (pneumoni)

- infeksjon i luftveiene (som nese, bihuler eller hals)
- diaré
- bronkitt
- kortpustethet
- kvalme
- feber med kraftig reduksjon av enkelte hvite blodceller (febril nøyтроpeni) (se avsnitt 2 for flere detaljer)
- oppkast
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- utmattelse (fatigue)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- hjerteproblemer, som kan fremstå som pusteproblemer, hoste eller hevelse i ben når Sarclisa gis sammen med karfilzomib og deksametason
- nedsatt appetitt
- vekttap
- uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer)
- herpes zoster (helvetesild)

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, eller du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sarclisa

Sarclisa oppbevares på sykehuset eller legekantoret.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Lege, apotek eller sykepleier vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Sarclisa inneholder

- Virkestoffet i Sarclisa er isatuksimab.
- 1 ml konsentrat inneholder 20 mg isatuksimab.
- Hvert hetteglass med konsentrat inneholder enten 100 mg isatuksimab i 5 ml konsentrat eller 500 mg isatuksimab i 25 ml konsentrat.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er sukrose, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Sarclisa ser ut og innholdet i pakningen

Sarclisa er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er en fargeløs til svakt gul væske, hovedsakelig uten synlige partikler. Sarclisa kommer i en eske som inneholder 1 eller 3 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.L.
Tel: +39 02 39394275

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.L.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlinger.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

SARCLISA hetteglass er kun til engangsbruk. Infusjonsvæsken skal klargjøres under aseptiske forhold, og administreres av helsepersonell i et miljø med tilgjengelig gjenopplivingsutstyr.

Klargjøring og administrering av SARCLISA

- Beregn dosen (mg) av SARCLISA konsentrat som er nødvendig, og bestem antall hetteglass som trengs til en dose på 10 mg/kg basert på pasientens vekt. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass.
- SARCLISA konsentrat undersøkes visuelt før fortytning, for å sikre at det ikke inneholder noen partikler eller er misfarget.
- Et volum tilsvarende det nødvendige volumet av SARCLISA konsentrat trekkes ut av en infusjonspose på 250 ml som inneholder enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.
- Det nødvendige volumet av SARCLISA konsentrat trekkes opp fra hetteglasset med SARCLISA og fortynnes i infusjonsposen på 250 ml som enten inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning. Infusjonsposen skal være laget av polyolefiner (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC) med bi(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).

- Homogeniser den fortynnede oppløsningen ved å snu posen forsiktig opp-ned. Skal ikke ristes.
- Administrer infusjonsvæsken intravenøst ved hjelp av et intravenøst infusjonsslagesett (i PE, PVC med eller uten DEHP, polybutadien (PBD) eller polyuretan (PU)) med et integrert 0,22 mikron filter (polyetersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Administrer infusjonsvæsken over en tidsperiode som avhenger av infusjonshastigheten (se preparatomtalen pkt. 4.2).
- Bruk den klargjorte SARCLISA infusjonsvæsken med en gang. Dersom den ikke brukes med en gang er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar og skal normalt ikke overstige 24 timer ved oppbevaring ved 2 °C - 8 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Det er ikke nødvendig å beskytte den ferdig tilberedte infusjonsposen mot lys i et standard miljø med kunstig belysning.
- Ikke infunder SARCLISA oppløsning i den samme intravenøse slangen som andre midler. Ikke anvendt oppløsning skal kastes. Alt materiale som har blitt brukt til fortynning og administrering skal destrueres i henhold til standard prosedyrer.